口腔扁平苔癬に対する炭酸ガスレーザー蒸散療法の 臨床評価に関する前向き研究

松 本 耕 祐 榎 本 由 依 小 野 真 嵩
小 守 紗 也 華 北 山 美 登 里 木 本 明
鈴 木 泰 明 古 森 孝 英

神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野

(受付 : 2015 年 8 月 31 日, 受理 : 2015 年 11 月 12 日)

A Prospective Study on the Clinical Efficacy of CO₂ Laser Vaporization for Oral Lichen Planus

Kousuke MATSUMOTO, Yui ENOMOTO, Masataka ONO,
Sayaka KOMORI, Midori KITAYAMA, Akira KIMOTO,
Hiroaki SUZUKI and Takahide KOMORI

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

(Received: August 31, 2015, Accepted for Publication: November 12, 2015)

Abstract: Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease classified as a potentially malignant disorder. As the etiology of OLP is unknown, there is no standard therapy for it. Therefore, a novel therapy for OLP which achieves early healing and is pain-free, is required. This prospective study examined the clinical efficacy of CO₂ laser vaporization therapy for OLP.

Twelve patients (with 17 lesions) in whom OLP was diagnosed clinically were included in the study. In the first step, all patients (lesions) were diagnosed with OLP pathologically by biopsy and underwent conservative treatment for 90 days. In 9 patients, 11 lesions which did not heal or remained painful even after conservative treatment underwent laser vaporization therapy with a CO₂ laser. This study evaluated the patients according to two scales, one for subjective symptoms (VAS) and the other for objective disease grade (TSS), for a period of 90 days after the laser treatment. During the 90 days, a lower score of VAS and TSS was shown in 100% and 80% of lesions, respectively. The average scores of VAS and TSS of OLP lesions at 30 days and 90 days after laser treatment were reduced significantly ($p < 0.01$) compared with those before laser treatment. Our study suggests that CO₂ laser vaporization could be a standard therapy for OLP lesions which reduces the scale of both subjective and objective symptoms and offers early efficacy.

(J. Jpn. Soc. Laser Dent. 25 : 124 ~ 129, 2015 Reprint requests to Dr. KOMORI)

Key words = oral lichen planus, CO₂ laser, prospective study

キーワード = 口腔扁平苔癬, 炭酸ガスレーザー, 前向き研究

緒 言

口腔扁平苔癬 (Oral Lichen Planus : 以下 OLP) は口腔粘膜において発症頻度の高い難治性の慢性炎症性疾患であり, 前癌状態に位置づけられている¹⁻³⁾。本症についてはこれまで国内外において多くの研究が行われているにも関わらず発生機序に不明な点が多く⁴⁾, 標準的な根治療法は

現在存在しない。このため副腎皮質ホルモン剤軟膏などの局所塗布, 含漱剤の使用など保存的療法を長期間選択されることが多い^{1,2)}。しかし保存的治療に抵抗性を示す病態も多いことから, 疼痛や灼熱感による摂食障害⁵⁾や, 悪性転化の危険性⁶⁾それに伴う患者の長期不安感や通院による QOL の低下を認める。これまで新規治療法として様々な薬物療法⁷⁾や Photodynamic therapy (以下 PDT)⁸⁾などの

報告も散見されるが、効果の安定性に欠け、特殊な器具や薬剤、煩雑な手技が必要などの理由から広く普及していないのが現状である。以上から OLP の自覚症状の改善と早期治癒を期待でき、処置方法が容易な新規 OLP 治療の開発が必要である。

近年 OLP に対する炭酸ガスレーザー蒸散療法の有効性に関する報告が海外で散見されている⁹⁻¹²⁾。炭酸ガスレーザーは表在性に作用し止血能に優れ、周囲組織への熱障害が少なく操作も簡便であることから、本邦において多施設で口腔粘膜疾患の外科処置に頻用されている¹³⁻¹⁵⁾。しかし OLP へのレーザー治療に関する本邦での報告は少なく、また海外においても前向き介入研究としての報告は少ない。

本研究は、臨床的・病理組織学的に OLP と診断された患者を対象に炭酸ガスレーザー蒸散療法の前向き臨床研究を行い、有効性について検討したので報告する。

対象と方法

2013 年 4 月から 2015 年 7 月までの 2 年 3 ヶ月に神戸大学医学部附属病院歯科口腔外科を受診し、OLP と臨床診断された 12 例 17 部位を対象とした。症例は 37 歳から 74 歳、平均 60.3 歳の男性 2 例、女性 10 例であった。発生部位は頬粘膜 9 例 12 部位、歯肉 4 例 5 部位、臨床視診型 (Andreasen 分類¹⁶⁾を改変) は白斑型 2 部位、網状型 6 部位、びらん型 2 部位、斑状型 1 部位、混合型 (網状びらん型) 6 部位であった。

図 1 に示すように、Andreasen 分類によって臨床診断された OLP 全例に対し組織検査を施行した。病理診断基準は成書にあるように粘膜上皮の角化亢進と錯角化、上皮脚の平坦化あるいは鋸歯状化、基底細胞の水腫変性、基底細胞直下の帯状リンパ球浸潤、Civatte body の出現とした。本研究のプロトコル (図 1) に則り、インフォームドコンセントを行い、臨床的及び組織学的に OLP と診断された病変に対し、副腎皮質ホルモン剤軟膏とアズレンスルホン酸ナトリウム水和物含漱による保存的治療を 90 日間継続して行い、改善を認めなかった 9 例 11 部位に対してレーザー照射を施行した。レーザーは炭酸ガスレーザー (ベルレーザー, タカラベルモント社, 大阪) を使用し、局所麻酔を行った後、病変から 5mm 離して約 1 ~ 2mm の深達度で 3W, continuous-wave モードにて病変全体が炭化するまで均一に蒸散した (図 2)。治療直後はセフェム系抗菌薬と鎮痛薬を 3 日間投与した。治療後の評価については Buajeeb ら¹⁷⁾の study design を参考にし、疼痛など自覚症状の指標として Visual analog scale (以下 VAS 値) と、OLP の客観的病状の指標として Thongphrasom sign score⁹⁾ (以下 TSS 値) を使用した。なお TSS 値とは

図 1 プロトコル

図 2 使用レーザーと治療経過例

表 1 全対象のスケール評価に関する一覧

	症例	部位	スケール (VAS-TSS) X: 評価不能			
			治療前	7 日後	30 日後	90 日後
保存的治療単独治療群	①	歯肉	0-1	/	/	0-0
	②	頬粘膜	0-3			0-0
	③	頬粘膜	0-3			0-1
	④	頬粘膜	1-3			0-0
	⑤	頬粘膜	1-3			0-1
	⑥	頬粘膜	3-3			0-1
レーザー照射群	①	歯肉	2-5	0-X	0-0	0-0
	②	歯肉	2-5	2-X	0-3	0-3
	③	歯肉	5-5	1-X	0-0	0-0
	④	歯肉	5-4	3-X	0-2	0-2
	⑤	頬粘膜	7-5	0-X	0-1	3-3
	⑥	頬粘膜	8-5	9-X	1-0	1-1
	⑦	頬粘膜	4-3	0-X	0-4	0-3
	⑧	頬粘膜	3-5	4-X	0-0	0-0
	⑨	頬粘膜	3-5	5-X	1-5	0-0
	⑩	頬粘膜	5-3	6-X	0-0	1-0
	⑪	頬粘膜	8-3	3-X	1-3	1-3

図 3 保存的治療単独治療群の経時的変化

0～5のグレードに分けられた病状に関する OLP 独自の scale であり, Grade 0: 病変なし, Grade 1: 紅斑を伴わない軽度網状白斑, Grade 2: 1cm² 以下の萎縮性領域を伴う網状白斑, Grade 3: 1cm² 以上の萎縮性領域を伴う網状白斑, Grade 4: 1cm² 以下のびらん領域を伴う網状白斑, Grade 5: 1cm² 以上のびらん領域を伴う網状白斑である。これら2つの scale は, 照射前, 照射後7日, 30日, 90日の受診時点で記録した。なお照射7日後の TSS 値は治療途中であるため評価不能(表1では X と記載)とした。レーザー照射前後の VAS 値, TSS 値について経時的有効性を評価するために, Tukey の多重比較検定を用いた統計処理を行った。部位別, 臨床視診型別についても同様に統計処理を行った。なお, 臨床診断と組織生検, レーザー照射ならびに scale の評価は口腔粘膜疾患を専門とする口腔外科専門医であるとともに, レーザー専門医でもある3名によって実施もしくは管理下で行った。また病理診断は

限られた数名の病理診断専門医によって行われた。本臨床研究は神戸大学医学倫理委員会の承認の下に行っている(2013年4月, 承認番号: 1416号)。

結 果

保存的治療により3例6部位(歯肉1部位と頬粘膜5部位, 臨床視診型では白斑型2部位, 網状型3部位, 混合型1部位)において VAS 値と TSS 値もしくは TSS 値のみの低下を認めた(表1)。保存的治療の前後で VAS 平均値は統計学的に有意な差を認めなかったが, TSS 平均値は有意($p < 0.01$)に低下した(図3)。

一方, 保存的治療にて改善を認めなかった9例11部位(歯肉4部位, 頬粘膜7部位, 臨床視診型では網状型3部位, びらん型2部位, 斑状型1部位, 混合型5部位)についてレーザー治療を行い, 表1で示すように VAS 値では照射前と比べ7日後で11部位中6部位(54.5%), 30日後と90日後で11部位(100%)が低下した。また TSS 値では照射前と比べ30日後で8部位(72.7%), 90日後で9部位(81.2%)が低下した。なお90日後に VAS, TSS 値の両方にて0になったのは4部位(36%)であった(表1)。

Tukey の多重比較検定の分析から, 照射前と比べ30日後, 90日後の VAS, TSS 平均値は統計学的に有意($p < 0.01$)に低く, また VAS 平均値では7日後と比べ30日後, 90日後ともに有意($p < 0.05$)に低かった(図4)。また歯肉, 頬粘膜の部位別での VAS 平均値では照射前と比べ30日後, 90日後ともに統計学的に有意($p < 0.05$)に低

図 4 レーザー照射群の経時的変化

図 5 レーザー照射群の部位別の経時的変化

図 6 レーザー照射群の視診型別の経時的変化

かった (図 5)。一方、TSS 平均値では 30 日後では歯肉のみが、また 90 日後では歯肉、頬粘膜の両方が有意 ($p < 0.05$) に低かった (図 5)。臨床視診型別の VAS 平均値については全ての型で統計学的に有意ではない一方で TSS 平均値では混合型のみが照射前と比べ 30 日後に有意 ($p < 0.05$) に低かった (図 6)。

考 察

1) 研究対象の選別について

OLP は WHO 分類にて口腔粘膜下線維症、全身性エリテマトーデス、Plummer-Vinson 症候群、口腔梅毒などとともに、扁平上皮癌に悪性転化する危険が有意に高い臨床的病態 (前癌状態) とされ、0.07 ~ 5.8% において悪性転化すると報告²⁾からも、本疾患を制御することに多大な意義があると考えられる。しかし Thornhill らの報告などによると、OLP と口腔扁平苔癬様病変 (oral lichenoid lesion: 以下 OLL) の病理組織学的診断に基づく鑑別は困難とされている^{19, 20)}。OLL は金属アレルギー、移植片対宿主病、薬剤、全身疾患との関連などが原因で推定または確定されたものに伴う組織変化である。Meij らの前向き研究²¹⁾では、OLP と診断されていた中で悪性転化した全ての病変が、後ろ向き検討では臨床的・病理的にも OLP の診断基準を満たしていない OLL であったとする報告があり、OLL は OLP に比べ悪性転化の高い状態または OLP が悪

性転化の高い状態に変化した可能性があると考えられる。以上のように OLP の診断、鑑別法、悪性転化について不明な点が多いことから、本邦での新規治療法の介入研究は少なく、新規標準治療の確立が難しい状況となっている可能性が考えられる。

本研究においても OLP と OLL の鑑別については、鑑別が困難な場合に皮膚科、免疫内科、血液腫瘍内科、病理診断部などに対診を行い、Andreasen 分類による臨床診断と組織診断基準に基づく OLP もしくは compatible OLP の病理診断を基準として前向き介入研究の対象を選別した。

2) OLP に対する炭酸ガスレーザー蒸散療法の有効性について

本臨床研究では粘膜表層から 2mm 程度の病変である OLP に対し、表層から順に効率よく蒸散を行える波長 10.6 μm の炭酸ガスレーザーを出力 3W で使用した。また非照射部位の残存を回避するために持続的にレーザー光が照射される continuous-wave モードを選択した。

保存的治療単独治療群での TSS 平均値については治療前後で統計学的に有意な差を認めたが (図 3)、レーザー照射群と比べ VAS, TSS 値ともに低い傾向であることから、疼痛が少なく比較的グレードの低い OLP に対して保存的治療に早期有効性のある可能性が考えられた。

一方、保存的治療で改善を認めないレーザー照射群の結果 (図 4) から VAS 値, TSS 値ともに、照射前と比べ照射後 30 日, 90 日において統計学的に有意な差を認めることから、炭酸ガスレーザー蒸散療法は OLP に対する有効な治療法と考えられた。また照射後 30 日と 90 日の間では VAS, TSS 平均値ともに統計学的に有意な差を認めなかったことから、本治療法が OLP の早期治療を可能にすることを示唆し、照射後約 30 日程度が適切な治療評価時期であると思われる。また VAS 平均値については術前と比べ 7 日後には統計学的に有意な差はない一方で、7 日後と比べ 30 日後, 90 日後には統計学的に有意な差を認めたが、照射 7 日後の疼痛は OLP 由来というよりは術後創部痛と考えられることから、本治療における除痛期間とし

では照射後7～14日後の鎮痛薬投与が必要であると考えられた。同様に創部治癒の観点からも照射7日後では治癒途中であることから、VAS, TSS 値の観察には照射後14日時点も必要であると考えられた。

頬粘膜と歯肉を比較すると、VAS 平均値の結果から歯肉の方がやや痛みの少ない傾向を認めており、TSS 平均値についても歯肉のみで30日後に統計学的有意な差を認めた(図5)。この結果については、頬粘膜と比べ歯肉は可動しないことから早期治癒しやすいのではないかと考えられた。

視診型別では各症例数が少ないため統計学的有意な差が出にくかったと考えられるが、混合型のTSS 平均値のみ術前と比べ30日後において統計学的に有意な差を示したことから(図6)、前述したように保存的治療が軽度のOLPに早期有効性があることに比べ、レーザー治療は混合型のような複雑で難治性の病態に対し早期有効性のある可能性が考えられた。

しかし混合型のTSS 平均値が90日後で増加しており(図6)、またレーザー照射群症例⑦と⑩において照射前と照射後TSS 値が同じであること(表1)から、レーザー照射によって病態の改善しない症例があることも示された。本研究ではVAS 値とTSS 値を検討していることから再発の定義は明確ではないが、仮にTSS 値が術前と同じスケールであることを再発の定義とするならば2例2部位(18%)が該当したことになる。しかしこの2部位のVAS 値は改善しており、治療の有効性を完全に否定することはできないと考えられる。Hemらの報告⁹⁾では、OLPへの炭酸ガスレーザー蒸散後に疼痛のない再発症例が38%、疼痛を伴う再発症例が15%であり、この結果と比較すると本研究では全ての症例において疼痛は軽減しており、再発率も低いことが示された。しかしHemらの研究では、経過観察期間が数年に及ぶことから、本研究についても再発や悪性転化に関する長期的経過観察が今後必要であると考えられた。また再発や残存を予防するために、成書²²⁾で示されるような規則性のある水平的照射や重複照射など、病変の残存防止と十分な深さへの到達に配慮した照射方法の統一が必要であると思われる。

3) 他の治療法との比較と本邦における治療普及の可能性について

近年の報告と比較すると、伊東らの報告では多種の薬剤局所塗布など保存的治療でのコントロール良好群が約70%で、2～6週間の期間を要したとの報告がある⁵⁾。本研究では照射後30日で100%が自覚症状の改善を、60日後で約80%が病態の改善を認めており他の報告と比べても治療成績は高いと考えられる。

また、Sobaniecら⁸⁾はPDTにて81%が治癒や縮小による部分治癒した報告をしているが、PDTは主に腫瘍親和

性光感受性物質による集積性と光の励起によって癌細胞を特異的に死滅させる治療法であり、OLPに対しての適応は手技的に煩雑で、複数回の治療を必要とすることから本邦での適応と普及は現実的ではないと考えられる。一方、炭酸ガスレーザーは本邦において多くの施設で行うことが可能であり、操作が簡便であることから、広く普及することが期待でき、さらにOLPの残存症例や再発症例に対しても再処置が行いやすいといった利点が考えられる。なお前述の通り、本研究ではTSS 値の改善しなかった症例もあるが、全症例でVAS 値の改善を認めていることから、現時点では複数回照射を行った症例はない。しかし、今後疼痛を伴う再発症例に対しては、再生検と再照射を行うことを検討している。

4) OLPに対する炭酸ガスレーザー治療を行う要件と今後の展望

本研究では自覚症状の軽減と早期治癒を図れる、簡便な新規治療法としての期待がもてることについて主に報告したが、前述のようにOLLや他の粘膜疾患との鑑別が必要であり、悪性転化や増悪のきっかけとなる危険性があることから、OLPに対する安易なレーザー照射は避けるべきと考えられる。本治療を行うにあたっては、関連科と連携できる環境にあり、OLPの病理診断を適切に行うことが可能で、口腔粘膜疾患とレーザーの専門的知識と経験を有することが必要な条件と考えられる。

また本報告では対象数が少なく経過観察が短期間であることから、今後は症例数を増やし長期経過観察をする必要があると考えている。

結 語

OLPに対する炭酸ガスレーザー蒸散療法の前向き臨床研究について、自覚症状と客観的病態について照射後90日間までの検討を行い、本治療の有効性について評価を得たので報告した。

謝 辞

本研究の一部は2013年度公益財団法人大阪コミュニティ財団/タナカ(ガン及び難病)基金の研究費によって支援された。

本研究の一部は第27回日本レーザー歯学会総会・学術大会(2015年6月、北海道)で発表した。

引用文献

- 1) Carrozzo M, Thorpe R: Oral lichen planus: a review. *Minerva stomatologica*, 58: 519-537, 2009.
- 2) Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, et al: Oral lichen planus-retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*, 19: e255-260, 2014.
- 3) van der Meij EH, van der Waal I: Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions

- for modifications. *J Oral Pathol Med*, 32 : 507-512, 2003.
- 4) Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, et al: Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *J Oral Pathol Med*, 39 : 729-734, 2010.
 - 5) 伊東大典, 佐藤 昌, 栗林悠里, 他: 口腔扁平苔癬 135 例の臨床的検討. *日口粘膜誌*, 15 : 22-28, 2009.
 - 6) Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al: Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100 : 164-178, 2005.
 - 7) Edwards PC, Kelsch R: Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc*, 68 : 494-499, 2002.
 - 8) Sobaniec S, Bernaczyk P, Pietruski J, et al: Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. *Lasers Med Sci*, 28 : 311-316, 2013.
 - 9) van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE, et al: CO₂ laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37 : 630-633, 2008.
 - 10) Loh HS: A clinical investigation of the management of oral lichen planus with CO₂ laser surgery. *J Clin Laser Med Surg*, 10 : 445-449, 1992.
 - 11) Huang Z, Wang Y, Liang Q, et al: The application of carbon dioxide laser in the treatment of superficial oral mucosal lesions. *J Craniofac Surg*, 26 : e277-279, 2015.
 - 12) Sharma S, Saimbi CS, Koirala B: Erosive oral lichen planus and its management: a case series. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 47 : 86-90, 2008.
 - 13) Flynn MB, White M, Tabah RJ: Use of carbon dioxide laser for the treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *J Sure Oncol*, 37 : 232-234, 1988.
 - 14) Kardos TB, Holt T, Ferguson MM: Histological evaluation of the effect of miniature carbon dioxide laser on oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 18 : 117-120, 1989.
 - 15) Matsumoto K, Suzuki H, Usami Y, et al: Histological evaluation of artifacts in tongue tissue produced by the CO₂ laser and electrotome. *Photomedicine Laser surg*, 26 : 573-577, 2008.
 - 16) Andreasen JO: Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 25 : 31-42, 1968.
 - 17) Buajeeb W, Kraivaphan P, Pobruksa C: Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 83 : 21-25, 1997.
 - 18) Thongprasom K, Luangjamekom L, Sererat T, et al: Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 21 : 456-458, 1992.
 - 19) 櫻井仁享, 岡田憲彦, 小村 健: 口腔扁平苔癬における臨床診断と病理診断の相関. *日口粘膜誌*, 17 : 39-43, 2011.
 - 20) Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, et al: The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reaction and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 35 : 233-240, 2006.
 - 21) van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I: The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96 : 164-171, 2003.
 - 22) Robert AC: Principles and Practice of Laser dentistry. New York, 2011, Mosby Elsevier, 101-103.